



Тактические подходы при артериальной гипертензии у взрослых: руководство, основанное на доказательствах (2014)

P.A. James, S. Oparil, B.L. Carter et al.

По материалам восьмой версии доклада экспертов Объединенного национального комитета США по выявлению, оценке и лечению артериальной гипертензии (JNC 8)

Рекомендации

В настоящем документе используется специальная система оценки доказательной силы рекомендаций. Эта система была разработана Группой по методологии доказательной медицины при Национальном институте сердца, легких и крови (NHLBI). В состав данной группы входили сотрудники NHLBI, приглашенные специалисты-методологи и эксперты из Рабочей группы. Градация доказательной силы рекомендаций представлена в таблице 1.

Рекомендация 1 [A]

У лиц в возрасте ≥ 60 лет, относящихся к общей популяции, лекарственную терапию, направленную на снижение артериального давления (АД), следует начинать при уровнях систолического АД (САД) ≥ 150 мм рт. ст. или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. Целевыми уровнями САД и ДАД, которых необходимо достичь при лечении, являются <150 и <90 мм рт. ст. соответственно.

Сопутствующая рекомендация (E)

Если благодаря лекарственной терапии, направленной на снижение повышенного АД, у лиц в возрасте ≥ 60 лет, относящихся к общей популяции, удается достичь более низкого уровня САД (например, <140 мм рт. ст.) без неблагоприятных последствий для здоровья и качества жизни, такое лечение коррекции не требует.

Рекомендация 1 основана на выводах рандомизированных клинических испытаний (РКИ), согласно которым у лиц в возрасте ≥ 60 лет, относящихся к общей популяции, снижение АД до уровня $<150/90$ мм рт. ст. уменьшает риск мозгового инсульта, сердечной недостаточности (СН) и ишемической болезни сердца (ИБС). Также получены доказательства (правда, слабой силы), что для лиц этой группы целевой уровень САД, равный <140 мм рт. ст., не имеет каких-либо преимуществ перед более высокими целевыми уровнями САД

(140-160 или 140-149 мм рт. ст.). Выбор целевого уровня САД, равного <150 мм рт. ст., обоснован результатами РКИ HYVET, Syst-Eur, SHEP, JATOS, VALISH и CARDIO-SIS. Например, в РКИ HYVET и SHEP средний уровень САД, достигнутый благодаря терапии, составил 143-144 мм рт. ст.

В предыдущей версии (2003) настоящего руководства целевым уровнем САД было предложено считать <140 мм рт. ст. Вследствие этого большое количество лиц в возрасте ≥ 60 лет получают антигипертензивную терапию и поддерживают САД на уровне <140 мм рт. ст. По мнению экспертов, у таких лиц нет необходимости стремиться к более высокому САД (140-149 мм рт. ст.), специально корректируя для этого лечение. Действительно, у многих пациентов, входивших в РКИ HYVET и SHEP, САД хотя и было <140 мм рт. ст., но переносилось, как правило, хорошо. Более того, в РКИ JATOS и VALISH доверительный интервал (ДИ) для значений САД, достигаемых на фоне лечения, оказался достаточно широк и включал величины <140 мм рт. ст. Таким образом, не следует полностью исключать возможности того, что САД, равное <140 мм рт. ст., обладает определенным клиническим эффектом. Исходя именно из этих соображений эксперты и сформулировали сопутствующую рекомендацию.

Все эксперты согласились с тем, что рекомендация 1 обладает очень высокой доказательной силой. Тем не менее полного консенсуса относительно нового целевого уровня САД (<150 мм рт. ст.) достигнуто не было. В частности, по мнению ряда экспертов, целевой уровень САД у лиц в возрасте ≥ 60 лет должен оставаться прежним, т.е. <140 мм рт. ст. Свою позицию эти эксперты обосновывают тем, что для группы высокого риска доказательная база целевого уровня САД, равного <150 мм рт. ст., недостаточна. К группе высокого риска

принадлежат представители негроидной расы, пациенты с сердечно-сосудистой патологией (в т.ч. перенесшие мозговой инсульт), а также лица, имеющие множественные факторы риска. В любом случае вопрос о выборе оптимального целевого уровня АД нуждается в дальнейшем изучении.

Рекомендация 2

[A — для лиц в возрасте 30-59 лет, E — для лиц в возрасте 18-29 лет]

У лиц в возрасте <60 лет, относящихся к общей популяции, лекарственную терапию, направленную на снижение АД, следует начинать при уровне ДАД ≥ 90 мм рт. ст. Целевым уровнем ДАД, которого необходимо достичь при лечении, является <90 мм рт. ст.

Основанием для рекомендации 2 послужили результаты 5 РКИ, в которых оценивали прогностическую значимость ДАД при артериальной гипертензии (АГ) у пациентов в возрасте 30-69 лет. Этими РКИ были HDFP, Hypertension-Stroke Cooperative, MRC, ANBP и VA Cooperative. Выбор ДАД, равного ≥ 90 мм рт. ст., в качестве порогового для лечения, и ДАД, равного <90 мм рт. ст., как целевого снижает общую смертность, а также риск цереброваскулярных событий и СН. Целевые уровни ДАД <85 и <80 мм рт. ст. не имеют никаких преимуществ перед целевым уровнем ДАД <90 мм рт. ст. Об этом, в частности, свидетельствуют результаты РКИ HOT, в котором между тремя соответствующими группами пациентов каких-либо отличий по частоте первичных (ПКТ) либо вторичных (ВКТ) конечных точек выявлено не было.

У взрослых лиц в возрасте <30 лет влияние ДАД на клинические исходы не имеет доказательной базы приемлемого качества. Поэтому эксперты договорились считать, что у взрослых лиц в возрасте <30 лет пороговый и целевой уровни ДАД должны быть такими же, как и для лиц в возрасте 30-59 лет.

Рекомендация 3 [E]

У лиц моложе 60 лет, относящихся к общей популяции, лекарственную терапию, направленную на снижение АД, следует начинать при уровне САД ≥ 140 мм рт. ст. Целевым уровнем САД, которого необходимо достичь при лечении, является <140 мм рт. ст.

У лиц в возрасте <60 лет отсутствует доказательная база приемлемого качества для обоснования порогового и целевого уровней САД. При выборе указанных в рекомендации 3 порогового и целевого уровней САД эксперты исходили из следующего.

Во-первых, до сих пор не проводились исследования, в которых бы сопоставляли различные (общепринятые vs более высокие или более низкие) пороговый и целевой уровни САД. В такой ситуации пересмотр общепринятых значений САД был бы необоснован.

Во-вторых, в РКИ, результаты которых служили доказательной базой для выбора порогового и целевого уровней ДАД, у тех пациентов, у которых удалось достичь ДАД <90 мм рт. ст., во многих случаях и

уровень САД снижался до <140 мм рт. ст. Абсолютно точно определить, благодаря чему улучшался прогноз (за счет снижения САД, ДАД или САД + ДАД), естественно, невозможно.

В-третьих, у пациентов с сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек (ХБП) целевой уровень САД составляет <140 мм рт. ст. (см. рекомендации 4 и 5). Если такой же целевой уровень САД принять для всей популяции лиц моложе 60 лет, это облегчит внедрение настоящего руководства в практику.

Рекомендация 4 [E]

У лиц в возрасте ≥ 18 лет, страдающих ХБП, лекарственную терапию, направленную на снижение АД, следует начинать при уровнях САД ≥ 140 мм рт. ст. или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. Целевыми уровнями САД и ДАД, которых необходимо достичь при лечении, являются <140 и <90 мм рт. ст. соответственно.

Если учесть критерии включения в РКИ, выводы которых послужили основанием для рекомендации 4, то последнюю следует использовать в отношении двух категорий пациентов: лиц моложе 70 лет с расчетной или измеренной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² (РКИ AASK, MDRD, REIN-2); лиц с альбуминурией, величина которой составляет <30 мг альбумина на 1 г креатинина (вне зависимости от уровня СКФ) (РКИ AASK, REIN-2).

Недостаточно доказательств того, что у пациентов в возрасте <70 лет, страдающих ХБП, более низкий целевой уровень АД (например, $<130/80$ мм рт. ст.) по своему влиянию на исходы (смертность, частоту сердечно-сосудистых или цереброваскулярных событий) имеет какие-либо преимущества перед рекомендуемым ($<140/90$ мм рт. ст.). Кроме того, согласно результатам РКИ умеренно высокого методологического качества по сравнению с рекомендуемым целевым уровнем АД ($<140/90$ мм рт. ст.) более низкие его значения (например, $<130/80$ мм рт. ст.) не замедляют прогрессирования нефропатии.

У больных с протеинурией (>3 г/сут) преимущества (только для почечных исходов) целевого уровня АД, равного $<130/80$ мм рт. ст., перед целевым уровнем АД $<140/90$ мм рт. ст. были показаны лишь в post hoc анализе РКИ MDRD. Тем не менее первичный анализ результатов этого РКИ, равно как и данные других исследований (AASK, REIN-2), таких преимуществ продемонстрировать не смогли.

Сегодняшний уровень знаний не позволяет экспертам рекомендовать тот или иной целевой уровень АД для лиц в возрасте ≥ 70 лет с СКФ <60 мл/мин/1,73 м². Формулы для вычисления СКФ, широко используемые в настоящее время, не были рассчитаны на популяции, в которых высок удельный вес пожилых людей. Соответственно, данные формулы для лиц возрастной группы ≥ 70 лет невалидны. Помимо этого, диагностические критерии ХБП не учитывают того, что с возрастом СКФ снижается. Таким образом, у лиц в возрасте

Продолжение на стр. 28.

Таблица 1. Доказательная сила рекомендаций	
Градация	Доказательная сила рекомендации
A	Рекомендация высокой доказательной силы Основанная на доказательствах высокая степень уверенности в том, что итоговый позитивный эффект* вмешательства выражен
B	Рекомендация умеренно высокой доказательной силы Основанная на доказательствах умеренно высокая степень уверенности в том, что итоговый позитивный эффект вмешательства умеренно выражен или выражен либо Основанная на доказательствах высокая степень уверенности в том, что итоговый позитивный эффект вмешательства умеренно выражен
C	Рекомендация слабой доказательной силы Основанная на доказательствах хотя бы умеренно высокая степень уверенности в том, что итоговый позитивный эффект вмешательства невелик
D	Рекомендация против Основанная на доказательствах хотя бы умеренно высокая степень уверенности в том, что итоговый позитивный эффект вмешательства отсутствует либо риск/вред, сопряженный с вмешательством, перевешивает его пользу
E	Мнение экспертов («Доказательная база недостаточна, либо доказательства неясны и противоречивы. Тем не менее эксперты рекомендуют») Характер итогового эффекта вмешательства неясен. Соотношение «польза/вред» неизвестно, поскольку доказательства либо отсутствуют, либо недостаточны, либо неясны, либо противоречивы. Тем не менее эксперты считают, что вмешательство является клинически важным, и поэтому его рекомендуют. Необходимо дальнейшее изучение вопроса
H	Рекомендации «за» или «против» отсутствуют («Доказательная база недостаточна, либо доказательства неясны и противоречивы»)

*Итоговый позитивный эффект рассчитывается как разность между позитивным эффектом и риском/вредом, сопряженными с вмешательством.

P.A. James, S. Oparil, B.L. Carter et al.

Тактические подходы при артериальной гипертензии у взрослых: руководство, основанное на доказательствах (2014)

Продолжение. Начало на стр. 26.

≥70 лет, имеющих расчетную СКФ <60 мл/мин/1,73 м², при оценке рисков и положительных эффектов, которые сопряжены с достижением низкого целевого уровня АД, необходимы индивидуальный подход, а также учет сопутствующей патологии и наличия альбуминурии.

Рекомендация 5 (E)

У лиц в возрасте ≥18 лет, страдающих СД, лекарственную терапию, направленную на снижение АД, следует начинать при уровнях САД ≥140 мм рт. ст. или ДАД ≥90 мм рт. ст. Целевыми уровнями САД и ДАД, которых необходимо достичь при лечении, являются <140 и <90 мм рт. ст. соответственно.

Рекомендацию 5 обосновывают результаты РКИ SHEP, Syst-Eur и UKPDS. В этих исследованиях было показано, что у больных с АГ и СД достижение целевого уровня САД, равного <150 мм рт. ст., снижает смертность и улучшает сердечно-сосудистый и цереброваскулярный прогноз. Ни в одном из РКИ, включавших этих пациентов, не сопоставлялось влияние на исходы рекомендуемого целевого уровня САД (<140 мм рт. ст.), с одной стороны, и более высоких его значений (например, <150 мм рт. ст.) — с другой. Поэтому, по мнению экспертов, целевой уровень АД, рекомендуемый в настоящем руководстве при АГ и сопутствующем СД, должен соответствовать общепопуляционному целевому уровню АД у лиц в возрасте <60 лет. В своем выборе эксперты также опирались на результаты РКИ ACCORD-BP, в котором при целевом уровне САД <140 мм рт. ст. исходы оказались такими же, как и при более низких значениях данного показателя. В РКИ ADVANCE изучалось влияние низких целевых уровней АД на частоту больших макро- и микроваскулярных событий у больных с СД и повышенным сердечно-сосудистым риском. Однако результаты данного исследования экспертами не рассматривались. Это объяснялось тем, что уровень исходного АД у больных, вошедших в РКИ ADVANCE, не соответствовал критериям, выбранным авторами настоящего руководства. Кроме того, в этом исследовании не проводили рандомизации участников в зависимости от пороговой и целевой величин АД.

Известно, что для больных с АГ и сопутствующим СД в качестве целевого обычно рекомендуют САД, равное <130 мм рт. ст. Однако выбор такого уровня не обоснован результатами ни одного РКИ. Так, в исследовании ACCORD-BP сравнивали два терапевтических режима, для которых целевыми уровнями САД служили <120 и <140 мм рт. ст. В соответствующих группах отсутствовали отличия по частоте комбинированной ПКТ (сердечно-сосудистая смерть + нефатальный острый инфаркт миокарда (ОИМ) + нефатальный мозговой инсульт). Обе группы были также сопоставимы и по частоте почти всех ВКТ. Единственным исключением оказалась частота мозгового инсульта, однако в группе пациентов с целевым уровнем САД <140 мм рт. ст. этот показатель был намного меньше ожидаемого. Как следствие, в абсолютном выражении межгрупповое отличие по частоте фатальных и нефатальных мозговых инсультов составило всего 0,21% в год. По мнению экспертов, результаты РКИ ACCORD-BP недостаточно доказательны для того, чтобы рекомендовать взрослым пациентам с АГ и сопутствующим

СД в качестве целевого уровень САД, равный <120 мм рт. ст.

Несмотря на то что в ряде документов целевым уровнем ДАД считается <80 мм рт. ст., эксперты не нашли для такой рекомендации доказательных оснований. В частности, отсутствуют обладающие приемлемым методологическим качеством РКИ, в которых бы сопоставлялось влияние на показатель смертности (как заранее выбранной ПКТ или ВКТ) целевого уровня ДАД <90 мм рт. ст. или более низких его значений.

Так, для обоснования целевого уровня ДАД, равного <80 мм рт. ст., часто приводят данные РКИ HOT (<90 vs <80 мм рт. ст.). В этом исследовании более низкий целевой уровень ДАД приводил к снижению частоты комбинированных сердечно-сосудистых событий. В то же время такой вывод был сделан по результатам post hoc анализа, проведенного в небольшой (8%) подгруппе обследуемых. Иначе говоря, исходным протоколом данный анализ предусмотрен не был, и потому его выводы ненадежны.

Аргументом в пользу более низких значений целевого уровня АД также считают результаты РКИ UKPDS. В данном исследовании сравнивали эффективность двух лечебных подходов: более интенсивного (снижение АД до <150/85 мм рт. ст.) и менее интенсивного (снижение АД до <180/105 мм рт. ст.). Первый из этих подходов приводил к уменьшению частоты мозгового инсульта, СН, осложнений СД и связанного с ним летального исхода. Следует, однако, заметить, что если ДАД <85 мм рт. ст. более предпочтительно, чем ДАД <105 мм рт. ст., то это вовсе не свидетельствует о преимуществе ДАД <85 мм рт. ст. перед ДАД <90 мм рт. ст. Помимо того, в РКИ UKPDS снижались не только ДАД, но и САД. Следовательно, точно определить, благодаря какому показателю АД улучшался прогноз (снижение САД, ДАД или САД + ДАД), нельзя.

Рекомендация 6 (B)

Для относящихся к общей популяции лиц, не являющихся представителями негроидной расы, в т.ч. для пациентов с СД, антигипертензивную терапию следует начинать с тиазидоподобного диуретика (ТПД), антагониста кальция (АК), ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА).

Рекомендация 6 базируется на результатах только тех РКИ, в которых сопоставляли влияние разных классов антигипертензивных препаратов на прогноз. В то же время плацебо-контролируемые РКИ экспертами не рассматривались. Тем не менее отправной точкой доказательного подхода, используемого в настоящем руководстве, служат данные крупных плацебо-контролируемых РКИ антигипертензивных препаратов, в т.ч. исследований, которые финансировались из государственного бюджета: HDFP (1970), VA Cooperative Trial (1979) и SHEP (1991). В этих РКИ были получены бесспорные доказательства того, что у пациентов с АГ прием антигипертензивных препаратов снижает частоту сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, а также обусловленную ими смертность. Кроме того, способность антигипертензивной терапии уменьшать риск была продемонстрирована

в РКИ, сравнивавших эффективность β-адреноблокаторов (РКИ MRC, 1985; исследование IPPPSH, 1985) и АК (РКИ Syst-Eur, 1997) с плацебо.

Все классы антигипертензивных препаратов, перечисленные в рекомендации 6, обладают сопоставимым влиянием на общую смертность, а также на сердечно-сосудистые, цереброваскулярные и почечные исходы. Единственным исключением служит СН. Так, установлено, что ее частоту ТПД снижают более эффективно, чем АК и ИАПФ, причем ИАПФ в этом отношении превосходят АК. Однако, хотя профилактика СН является важной целью антигипертензивной терапии, все же не следует осуществлять выбор стартового препарата, руководствуясь лишь этой целью, поскольку при АГ прогноз определяется и другими исходами. Кроме того, эксперты считают, что снижение АД до целевого уровня как таковое гораздо важнее реализации специфических эффектов, свойственных той или иной группе препаратов.

Таблица 2. Дозирование антигипертензивных препаратов: доказательный подход

Антигипертензивный препарат	Стартовая доза, мг	Целевая доза (по данным РКИ), мг	Кратность суточного дозирования
ИАПФ			
Каптоприл	50	150-200	2
Эналаприл	5	20	1-2
Лизинаприл	10	40	1
БРА			
Эпросартан	400	600-800	1-2
Кандесартан	4	12-32	1
Лосартан	50	100	1-2
Валсартан	40-80	160-320	1
Ирбесартан	75	300	1
β-Адреноблокаторы			
Атенолол	25-50	100	1
Метопролол	50	100-200	1-2
АК			
Амлодипин	2,5	10	1
Дилтиазем, форма с замедленным высвобождением	120-180	360	1
Нитрендипин	10	20	1-2
ТПД			
Бендрофлуметиазид	5	10	1
Хлорталидон	12,5	12,5-25	1
Гидрохлортиазид	12,5-25	25-100*	1-2
Индапамид	1,25	1,25-2,5	1

*В соответствии с доказательным подходом рекомендуемая доза, характеризующаяся оптимальным соотношением «эффективность/безопасность», для гидрохлортиазиды составляет 25-50 мг.

Эксперты не рекомендуют назначать в качестве стартового антигипертензивного средства β-адреноблокаторы, поскольку, согласно данным РКИ LIFE (2002), на фоне их приема частота комбинированной ПКТ (сердечно-сосудистая смерть + ОИМ + мозговой инсульт) выше, чем при назначении БРА (главным образом за счет мозговых инсультов). В других исследованиях либо эффективность β-адреноблокаторов была такой же, как и прочих антигипертензивных средств, либо полученные результаты не позволяли сделать сколько-нибудь определенных выводов.

Причина, по которой в качестве препаратов первой линии не рекомендуют использовать β-адреноблокаторы, заключается в том, что, согласно данным РКИ ALLHAT (2003), их прием в сравнении с назначением диуретиков приводит к худшим исходам, т.е. ассоциируется с более высокой частотой цереброваскулярных событий, СН и комбинированного сердечно-сосудистого исхода. Не проводилось удовлетворительных в методологическом отношении РКИ, в которых бы сопоставлялась эффективность препаратов четырех рекомендуемых классов со следующими лекарственными средствами: β-адреноблокаторами с α-адреноблокирующими свойствами (например, карведилолом), β-адреноблокаторами с вазодилатирующими свойствами (например, небивололом), агонистами центральных α₂-адренорецепторов (например, клонидином), вазодилаторами прямого действия (например, гидралазином), антагонистами альдостерона (например, спиронолактоном),

антагонистами периферических адренергических рецепторов (например, резерпином) и петлевыми диуретиками (например, фуросемидом). В силу этого перечисленные средства не могут быть рекомендованы для антигипертензивной терапии первой линии. Помимо того, отсутствует информация об РКИ, в которых сравнивались диуретики и БРА, а также ИАПФ и БРА. Результаты РКИ ONTARGET экспертами не рассматривались, так как в данном исследовании АГ не являлась обязательным критерием включения.

Препараты, рекомендуемые для пациентов, принадлежащих к общей популяции, следует использовать и у больных с сопутствующим СД, поскольку влияние этих средств на большие сердечно-сосудистые и цереброваскулярные исходы от наличия СД не зависит.

Необходимо подчеркнуть следующие моменты. Во-первых, многим пациентам для того, чтобы контролировать АД, необходимо назначить несколько антигипертензивных

препаратов. Хотя рекомендация 6 относится к выбору лекарственного средства для стартовой монотерапии, эксперты считают, что любой из рекомендованных четырех классов можно с успехом использовать и для комбинированного лечения (см. рекомендацию 9). Во-вторых, под ТПД в рекомендации 6 подразумеваются тиазидные диуретики, хлорталидон и индапамид. Петлевые и калийсберегающие диуретики в качестве антигипертензивных средств первой линии не рассматриваются. В-третьих, для достижения результатов, продемонстрированных в соответствующих РКИ, дозы назначаемых диуретиков должны быть такими же, как и в этих исследованиях (табл. 2). В-четвертых, эксперты не анализировали данные тех РКИ, в которые входили особые группы больных (например, с ИБС или СН). Следовательно, применять рекомендацию 6 у данных пациентов нужно с осторожностью. Принципам лечения больных с ХБП посвящена рекомендация 8.

Рекомендация 7

(B — для лиц негроидной расы, относящихся к общей популяции, С — для лиц негроидной расы, страдающих СД)

У лиц негроидной расы, относящихся к общей популяции (в т.ч. для пациентов с СД), антигипертензивную терапию следует начинать с ТПД или АК.

Рекомендация 7 основана на анализе результатов, которые были получены для

Продолжение на стр. 30.

P.A. James, S. Oparil, B.L. Carter et al.

Тактические подходы при артериальной гипертензии у взрослых: руководство, основанное на доказательствах (2014)

Продолжение. Начало на стр. 26.

заранее выделенной и достаточно крупной подгруппы пациентов — представителей негроидной расы, вошедших в методологически качественное РКИ ALLHAT. Согласно выводам этого исследования, у больных — представителей негроидной расы (независимо от наличия у них СД) ТПД по сравнению с ИАПФ оказывали более благоприятное влияние на цереброваскулярные исходы, частоту СН и комбинированной сердечно-сосудистой ПКТ. Таким образом, лицам негроидной расы предпочтительнее назначать не ИАПФ, а ТПД. По сравнению с диуретиками АК у этих пациентов обладают меньшей профилактической эффективностью в отношении СН. Однако по влиянию на прочие конечные точки (комбинированную сердечно-сосудистую, цереброваскулярную, почечную, общую смертность) между этими группами препаратов отличий нет. Именно поэтому в качестве антигипертензивной терапии первой линии эксперты рекомендуют назначать как ТПД, так и АК.

Преимущество АК перед ИАПФ также было продемонстрировано в РКИ ALLHAT. В частности, у лиц негроидной расы, начинавших лечение с ИАПФ, частота мозговых инсультов оказалась на 51% выше, чем у таких же пациентов, которым для стартовой терапии назначали АК (относительный риск 1,51; 95% ДИ 1,22-1,86). Для пациентов — представителей негроидной расы не выполняли исследований надлежащего методологического качества, в которых бы сравнивались диуретики или АК, с одной стороны, и β-адреноблокаторы, БРА или прочие блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) — с другой.

Рекомендации для пациентов — представителей негроидной расы, страдающих СД, имеют более слабую доказательную базу. Это связано с тем, что для данной категории больных приемлемых по методологическому качеству РКИ, сравнивавших стартовую терапию АК и ИАПФ, не проводили. В результате рекомендация 7 построена на экстраполяции результатов, полученных в РКИ ALLHAT для лиц

негроидной расы, 46% из которых имели СД. Выводы post hoc анализа, выполненного в рамках РКИ ALLHAT (пациенты негроидной расы с метаболическим синдромом, среди которых у 68% был СД), хотя и подтверждают обоснованность рекомендации 7, тем не менее в силу недостаточной своей доказательности экспертами не учитывались.

Принципу лечения чернокожих пациентов с СД и ХБП посвящена рекомендация 8.

Рекомендация 8 (В)

Для улучшения почечных исходов у лиц в возрасте ≥18 лет, имеющих ХБП и АГ, антигипертензивную терапию необходимо начинать с ИАПФ или БРА. Если эта категория пациентов уже получает антигипертензивные средства, к ним следует добавить ИАПФ или БРА. Данный подход должен распространяться на всех больных с АГ и ХБП вне зависимости от их расовой принадлежности и наличия у них СД.

Представленная рекомендация касается всех пациентов с ХБП независимо от того, имеется ли у них протеинурия или нет. Основанием для выбора ИАПФ и БРА служит их благоприятное действие на почечные исходы, тогда как доказательная база относительно влияния этих препаратов на сердечно-сосудистые конечные точки у пациентов с ХБП менее убедительна. Так, при ХБП ни ИАПФ, ни БРА не превосходят по своим кардиоваскулярным эффектам β-адреноблокаторы и АК. Лишь в РКИ IDNT было показано, что частота СН на фоне приема БРА меньше, чем при назначении АК, однако в это исследование

включались только пациенты с диабетической нефропатией и протеинурией. Ни в одном из исследований не проводили прямого сравнения ИАПФ и БРА по их влиянию на сердечно-сосудистый прогноз. В то же время оба препарата подавляют активность РАС и обладают сходным воздействием на почечные исходы. Исследование AASK продемонстрировало, что ИАПФ способны улучшать почечные исходы при ХБП у лиц негроидной расы, и это служит еще одним доводом в пользу назначения данных препаратов таким пациентам.

Эксперты обращают внимание на существование потенциального конфликта между рекомендацией 8 (использовать ИАПФ или БРА у больных с АГ и ХБП) и рекомендацией 7 (назначать пациентам — представителям негроидной расы диуретики или АК). Действительно, какой же должна быть тактика врача в отношении больного — представителя негроидной расы с ХБП? Если у этого пациента имеется протеинурия, вероятность прогрессирования болезни до терминальной стадии почечной недостаточности достаточно велика. Поэтому, по мнению экспертов, начинать антигипертензивную терапию в таких случаях нужно с ИАПФ или БРА. При наличии у лиц негроидной расы ХБП без протеинурии выбор стартового препарата, будучи менее очевидным, должен проводиться между ТПД, АК, ИАПФ и БРА. Если стартовую терапию начинали не с ИАПФ или БРА, то эти препараты следует добавить к лечению тем больным, у которых не удастся достичь целевого уровня АД. Так как подавляющему большинству пациентов — представителей негроидной расы с ХБП и АГ необходимы несколько антигипертензивных средств, очевидно, что ИАПФ или БРА должны быть назначены в любом случае: то ли как препараты стартовой терапии, то ли в дополнение к диуретикам или АК.

Доказательная база, обосновывающая назначение блокаторов РАС при ХБП и АГ у лиц старше 75 лет, отсутствует. Больным этой группы ИАПФ и БРА могут принести пользу. Тем не менее лицам в возрасте >75 лет, имеющим ХБП и АГ, также следует назначать и ТПД с АК.

ИАПФ и БРА нередко вызывают увеличение концентрации сывороточного креатинина и гиперкалиемию, особенно при почечной дисфункции. Хотя развитие этих побочных эффектов далеко не всегда требует коррекции проводимого лечения, назначение больным с ХБП блокаторов РАС должно сопровождаться контролем креатининемии и уровня сывороточных электролитов. В отдельных случаях из соображений безопасности препарат отменяют либо снижают его дозу.

Рекомендация 9 (Е)

Главная цель антигипертензивной терапии заключается в достижении и последующем поддержании целевого уровня АД. Если в течение первого месяца лечения целевого уровня АД достичь не удастся, необходимо либо увеличить дозу принимаемого препарата, либо дополнительно назначить второй препарат, который должен относиться к одной из фармакологических групп, перечисленных в рекомендации 6 (ТПД, АК, ИАПФ или БРА). Врач должен продолжать контролировать АД и, до тех пор пока не будет достигнут целевой уровень АД, быть готовым к коррекции терапии. Если целевого уровня АД нельзя достичь на фоне приема двух антигипертензивных препаратов, из приведенного выше списка нужно добавить третье средство и титровать его дозу. Не следует одновременно назначать ИАПФ и БРА. Если целевой уровень АД не может быть достигнут назначением трех препаратов из фармакологических групп, перечисленных в рекомендации 6 (из-за наличия противопоказаний либо вследствие недостаточной эффективности лечения), допустимо назначить антигипертензивное средство, принадлежащее к другой группе. Потребность

Таблица 3. Тактика дозирования антигипертензивных препаратов		
Тактика	Характеристика	Практическая реализация
А	Стартовая терапия одним препаратом, увеличение его дозы до максимальной, последующее добавление второго препарата	Если на фоне приема стартового препарата целевого уровня АД достичь не удалось, следует титровать дозу этого препарата до максимальной рекомендуемой. Если на фоне приема одного препарата, доза которого увеличена до максимальной рекомендуемой, целевого уровня АД достичь не удалось, следует добавить второе средство (ТПД, АК, ИАПФ или БРА) и титровать его дозу (вплоть до максимальной рекомендуемой) до тех пор, пока не будет достигнут целевой уровень АД. Если на фоне приема двух препаратов целевого уровня АД достичь не удалось, следует выбрать третье средство (ТПД, АК, ИАПФ или БРА), избегая при этом одновременного назначения ИАПФ и БРА. Дозу третьего препарата (вплоть до максимальной рекомендуемой) необходимо титровать до тех пор, пока не будет достигнут целевой уровень АД
В	Стартовая терапия одним препаратом и последующее добавление второго средства до того, как будет достигнута максимальная доза первого препарата	Стартовая терапия должна начинаться с одного препарата, а далее следует добавить второе средство до того, как будет достигнута максимальная рекомендуемая доза первого препарата. Далее необходимо титровать дозы обоих средств (вплоть до максимальных рекомендуемых), пока не будет достигнут целевой уровень АД. Если на фоне приема двух препаратов целевого уровня АД достичь не удалось, следует выбрать третье средство (ТПД, АК, ИАПФ или БРА), избегая при этом одновременного назначения ИАПФ и БРА. Дозу третьего препарата (вплоть до максимальной рекомендуемой) необходимо титровать до тех пор, пока не будет достигнут целевой уровень АД
С	Стартовая терапия одновременно двумя препаратами, назначаемыми в виде двух разных таблеток или одной (комбинированной) таблетки	Стартовая терапия должна начинаться с одновременного приема двух препаратов, которые назначают в виде двух разных таблеток или одной (комбинированной) таблетки. Некоторые эксперты рекомендуют начинать терапию с ≥2 препаратов, если уровень САД составляет >160 мм рт. ст. и/или ДАД — >100 мм рт. ст. либо если уровень САД превышает целевой на >20 мм рт. ст. и/или ДАД — на >10 мм рт. ст. Если на фоне приема двух препаратов целевого уровня АД достичь не удалось, следует выбрать третье средство (ТПД, АК, ИАПФ или БРА), избегая при этом одновременного назначения ИАПФ и БРА. Дозу третьего препарата (вплоть до максимальной рекомендуемой) необходимо титровать до тех пор, пока не будет достигнут целевой уровень АД

Таблица 4. Сравнительная характеристика предыдущей и настоящей версий JNC		
Особенности	JNC 7	JNC 8
Методология	Выполненный экспертами несистематический обзор литературы (с оценкой разнообразия дизайна исследований). Рекомендации были основаны на консенсусе	Выбранные экспертами (при участии специалистов-методологов) ключевые вопросы и критерии обзора. Выполненный специалистами-методологами исходный систематический обзор, в который включали только результаты, полученные в РКИ. Последующий обзор результатов, полученных в РКИ, и разработка экспертами рекомендаций (с помощью стандартизированного протокола)
Критерии	Давались определения АГ и прегипертензии	Определения АГ и прегипертензии не указаны, однако приведены пороговые уровни АД для назначения лекарственной терапии
Цели лечения	Различные цели лечения для пациентов с неосложненной АГ и больных с различной сопутствующей патологией (СД и ХБП)	Одинаковые цели лечения для всех пациентов с АГ, за исключением отдельных групп больных, для которых имеется доказательное обоснование иных целей лечения
Изменение образа жизни	Рекомендации по изменению образа жизни основывались на обзоре литературы и мнении экспертов	Подходы к изменению образа жизни основаны на доказательных рекомендациях, которые разработаны специальной Рабочей группой
Лекарственная терапия	Для начальной терапии были рекомендованы 5 групп препаратов. Большинству пациентов в качестве стартовых средств рекомендовали ТПД, тогда как четкие показания для назначения этим больным прочих препаратов отсутствовали.	Препараты, относящиеся к четырем фармакологическим группам (ИАПФ или БРА, АК или диуретики), а также их дозы рекомендуются на основании результатов, полученных в РКИ. Рекомендации фармакологических групп в зависимости от расовой принадлежности пациента, наличия или отсутствия у него ХБП и СД основаны на доказательном обзоре
Круг рассматриваемых проблем	Освещалось множество вопросов (методы измерения АД, клиническая оценка пациента, вторичная АГ, приверженность к назначенному лечению, резистентная АГ, АГ у отдельных категорий больных). Основанием для выводов служили обзор литературы и мнение экспертов	Освещено ограниченное число наиболее важных, по мнению экспертов, вопросов
Процесс рецензирования, предшествовавший публикации документа	Документ рецензировался Координационным комитетом Национальной образовательной программы по АГ, которая представляет собой объединение 39 крупных профессиональных, общественных и добровольных организаций, а также 7 федеральных агентств	Документ рецензировался экспертами, в т.ч. представителями профессиональных и общественных организаций, а также федеральных агентств. Исключалось официальное спонсорство со стороны какой-либо организации

Таблица 5. Сравнительная характеристика текущих рекомендаций по диагностике и лечению АГ

Документ	Целевой контингент	Целевой уровень АД, мм рт. ст.	Стартовая терапия
JNC 2014	Лица в возрасте ≥ 60 лет	$<150/90$	Не относящиеся к негроидной расе: ТПД, ИАПФ, БРА или АК
	Лица в возрасте <60 лет	$<140/90$	Представители негроидной расы: ТПД или АК
	Больные с СД	$<140/90$	ТПД, ИАПФ, БРА или АК
	Больные с ХБП	$<140/90$	ИАПФ или БРА
ESH/ESC 2013	Лица нестарческого возраста	$<140/90$	β -Адреноблокаторы, ТПД, АК, ИАПФ или БРА
	Лица старческого возраста <80 лет	$<150/90$	
	Лица старческого возраста ≥ 80 лет	$<150/90$	
	Больные с СД	$<140/85$	ИАПФ или БРА
	Больные с ХБП без протеинурии	$<140/90$	ИАПФ или БРА
	Больные с ХБП и протеинурией	$<130/90$	
СНЕР 2013	Лица старческого возраста <80 лет	$<140/90$	ТПД, β -адреноблокаторы (у лиц в возрасте <60 лет), ИАПФ (у не относящихся к негроидной расе) или БРА
	Лица старческого возраста ≥ 80 лет	$<150/90$	
	Больные с СД	$<130/80$	ИАПФ или БРА у лиц, имеющих дополнительный сердечно-сосудистый риск либо ИАПФ, БРА, ТПД или дигидропиридиновые АК у лиц без дополнительного сердечно-сосудистого риска
	Больные с ХБП	$<140/90$	ИАПФ или БРА
ADA 2013	Больные с СД	$<140/90$	ИАПФ или БРА
KDIGO	Больные с ХБП без протеинурии	$\leq 140/90$	ИАПФ или БРА
	Больные с ХБП и протеинурией	$\leq 130/80$	
NICE 2011	Лица в возрасте <80 лет	$<140/90$	<55 лет — ИАПФ или БРА
	Лица в возрасте ≥ 80 лет	$<145/90$	≥ 55 лет или лица негроидной расы — АК
ISHIB 2010	Лица негроидной расы, риск низкий	$<135/85$	Диуретики или АК
	Поражение органов-мишеней или высокий сердечно-сосудистый риск	$<130/80$	

в консультации кардиолога, специализирующегося на терапии АГ, может возникнуть в том случае, если рекомендуемая тактика не привела к достижению целевого уровня АД либо если возникли трудности при выборе лечебного подхода у пациента с осложненным течением болезни.

На рисунке представлен тактический алгоритм, составленный на основе рекомендации 9. Однако доказательства того, что этот алгоритм валиден (т.е. позволяет улучшить клинические исходы), отсутствуют.

Каким образом врачу следует титровать дозы и комбинировать между собой препараты, рекомендуемые в настоящем руководстве? Соответствующие РКИ не проводились, поэтому ответ на данный вопрос основан на мнении экспертов. В РКИ применяли три тактических подхода (табл. 3), однако их влияние на смертность и частоту сердечно-сосудистых, cerebrovasкулярных и почечных событий не сопоставлялось. Правда, в ряде исследований получены данные о том, что один из этих подходов способствует более быстрому достижению целевого уровня АД, тогда как другой повышает приверженность больного к назначаемой терапии. Тем не менее в данных работах эффект лечения оценивали по нежестким конечным точкам, в силу чего эксперты такие результаты не учитывали. Таким образом, любой из рекомендуемых подходов является вполне приемлемым. Выбор одного из них должен зависеть от индивидуальных особенностей и предпочтений пациента, предпочтений врача, переносимости конкретных препаратов. Какая бы тактика ни была выбрана, врачу следует регулярно контролировать уровень АД у больного, помогать ему менять (на доказательных началах) свой образ жизни, корригировать лечение для достижения и поддержания целевого уровня АД. Под коррекцией в большинстве случаев подразумевается усиление терапии, в частности повышение дозы препарата или назначение дополнительных средств.

Эксперты подчеркивают, что в определенных ситуациях один антигипертензивный препарат может быть заменен другим. Основаниями для этого должны служить либо отсутствие эффекта, либо развитие побочных реакций.

Ограничения

Настоящее руководство не исчерпывает всей проблематики АГ. Задача руководства заключалась в том, чтобы дать ответы на следующие три вопроса.

- Улучшает ли начало терапии антигипертензивными препаратами, которые снижают АД до определенного порогового уровня, прогноз у взрослых пациентов с АГ?
- Улучшает ли длительная терапия антигипертензивными препаратами, которые снижают АД до определенного порогового уровня, прогноз у взрослых пациентов с АГ?

- Сопоставимы ли у взрослых пациентов с АГ различные антигипертензивные препараты или их фармакологические группы по эффективности и побочным реакциям?

Наличие такой задачи принципиально отличает данную версию руководства от предыдущей (табл. 4).

Врачам часто приходится лечить больных с множеством сопутствующих заболеваний или других особенностей, которые могут иметь значение для терапии АГ. Тем не менее у большинства пациентов выбор лечебной тактики прежде всего определяется ответами на три приведенных выше вопроса. В настоящем обзоре не обсуждались приверженность к назначаемой терапии или ее стоимость. Несмотря на это, эксперты признают важность данных проблем.

При составлении доказательного обзора не использовались результаты наблюдательных исследований, систематических обзоров, метаанализов. Также эксперты не рассматривали данные своего собственного метаанализа, который основывался на заранее определенных критериях включения. Таким образом, эксперты решили ограничиться только РКИ, поскольку этим исследованиям присуще достаточно высокое методологическое качество. Кроме того, проведено значительное количество РКИ, охватывавших большие популяции пациентов и при этом отвечавших выбранным критериям включения. Не рассматривались РКИ, в которых участвовали пациенты с нормальным уровнем АД. Если результаты методологически качественных РКИ отсутствовали либо были недоступны, эксперты учитывали доказательства приемлемого качества, полученные

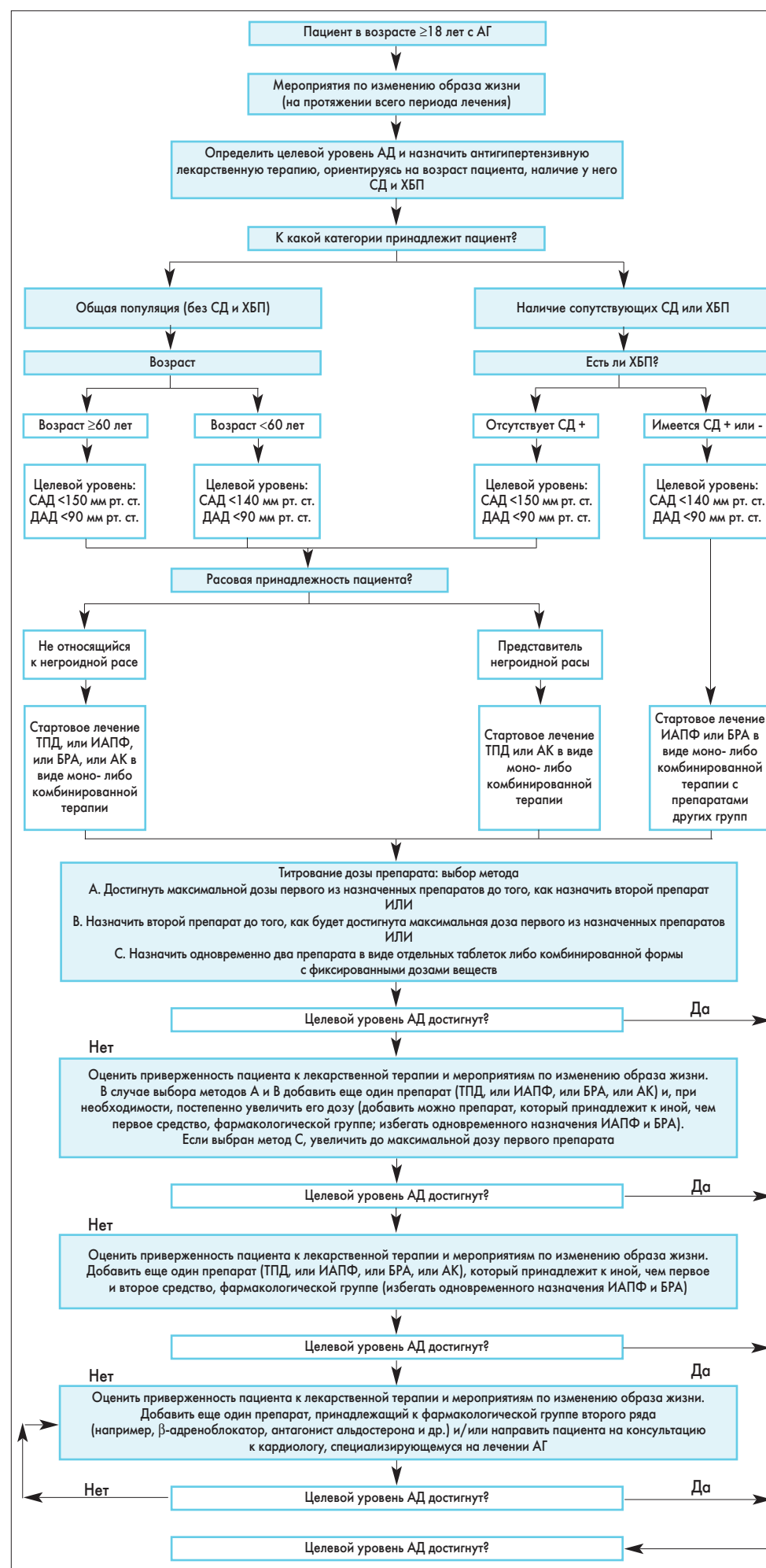


Рис. Алгоритм ведения взрослых пациентов с АГ

в других исследованиях; информацию, опубликованную в профессиональных изданиях, но не относящуюся к РКИ; личный опыт.

Многие РКИ проводились тогда, когда общий сердечно-сосудистый риск был существенно выше, чем в настоящее время. Следовательно, нельзя исключить, что представления об эффективности лекарственных препаратов могут оказаться завышенными.

Обсуждение

В таблице 5 приведена сравнительная характеристика настоящего руководства с другими авторитетными рекомендациями, используемыми в мире.

В Руководстве JNC 7, как и в ряде аналогичных документов, рекомендации по выбору целевого уровня АД у пациентов с СД и ХБП основаны на результатах обсервационных исследований. Недавно было опубликовано несколько руководств

(например, подготовленное Американской диабетической ассоциацией — ADA), в которых за целевой уровень АД принята та же величина, что и в представленном обзоре. В других документах (например, в подготовленном Европейским обществом артериальной гипертензии — ESH) у пожилых лиц САД рекомендуется снижать до целевого уровня, равного <150 мм рт. ст. Правда, эти рекомендации касаются людей старше 80, а не 60 лет. Указанные различия отражают недостатки соответствующих доказательств, полученных в РККИ.

James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA.

Опубликовано онлайн 18 декабря 2013 г.

Сокращенный перевод с англ. **Глеба Данина** 